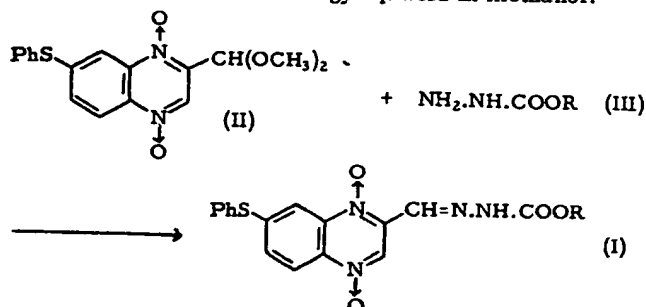


75397 C/43 B02 C02 D13 CIBA 14.01.76
CIBA GEIGY AG
14.01.76-CH-000394 (30.09.80) A23k-01/16 C07d-241/52
Alkoxy-carbonyl-amino-imino-subst. quinoxaline di:oxide derivs.
prodn. - from corresp. acetal and hydrazino-formic ester, useful as
animal growth stimulant

Prodn. of new quinoxaline derivs. of formula (I) comprises
reacting the acetal (II) with hydrazinoformic ester (III) at
30-65°C in presence of strong, aq. acid in methanol.



(R = 1-3C alkyl).

BC(6-D6, 12-L9) D(3-G1). 2

22

USE

(I) are growth stimulants for animals, esp. pigs and poultry. They are typically incorporated into feeds at 1-500 ppm.

DETAILS

A typical feed additive compsn. comprises 0.15 pts. (I), 49.85 pts. bolus alba and 150 pts. standard ration for poultry, pigs and ruminants. When mixed with 5800 pts. standard feed this additive gave a final compsn. contg. 25 ppm (I).

EXAMPLE

A mixt. of 94g (II), 27.1g (III; R = methyl) and 43.7 ml 25% aq. HCl in 600 ml methanol was refluxed then solids filtered off. The yield of (I; R = methyl) was 87.7g (86.5%), decomposing at 235°C. (4pp1251)

CH-619460

75422 C/43 B04 D16 S03 X25 PLAC 26.03.79
MAX PLANCK GES WISSENSCH (COUL)
26.03.79-DT-911867 (16.10.80) C12m-01/34 C12n-09/22 C12n-15
G01n-33/54

Seminal plasma ribonuclease - for selective nucleolysis of non-native RNA

Full Patentees: Max-Planck-Ges. zur Förderung der
Wissenschaften and Council of Scientific and Ind. Res.
(India).

New animal plasma ribonuclease, RNase SPL (I), has a cysteine content of 1 mole per mole, a K_M value of 0.42 mM against poly-r-U, a K_M value of 0.51 mM against poly-r(A-U) transcript, and is inactive against native (Mg-contg.) RNA.

USE/ADVANTAGES

(I) has higher nucleolytic activity than RNase A against synthetic single- and double-stranded polyribonucleotides while having practically no activity against natural RNA. It can be used for selective hydrolysis of non-native RNA (esp. when cleavage at pyrimidine sites only is desired) and for determining whether a particular RNA sample is in native state or not.

B(4-B2C3, 12-K4) D(5-A2). 2

23

PREPARATION

(I) is obtd. by subjecting dialysed seminal plasma to affinity chromatography using a support contg. non-hydrolysable analogue of the RNase substrate or native RNA. This is pref. preceded by chromatography on an anion exchanger and then a cation exchanger, opt. followed by gel chromatography of the fraction not adsorbed by the cation exchanger.

The affinity-chromatographic medium is pref. 5'-(p-aminophenylphosphoryl)-2'(3')-uridine phosphate/-agarose (AUPA), elution being effected with a soln. with a high ionic strength and/or acid pH.

EXAMPLE

Bovine semen was centrifuged, dialysed against tris-HCl (pH 7.4), and applied to a column of "DEAE Sephadex". The non-adsorbed fraction was applied to a column of "CM-Sephadex" and eluted with a 0.09 M NaCl gradient in tris-HCl (pH 7.4). The fractions corresp. to the 3rd and 4th peaks were combined, dialysed against H₂O and freeze-dried. The crude prod. was subjected to gel filtration in "Sephadex G-75" and the active fractions were combined, dialysed against H₂O and freeze-dried. (14pp367)

DT911867

75429 C/43 B05E19 DYNAMIT NOBELAG
29.03.79-DT-912345 (16.10.80) C07c-121/34
Beta:alkoxy-acrylonitrile derivs. prepn. - by reacting a beta:hydroxy-acrylonitrile salt with halo:organic cpd.

Prodn. of β-alkoxyacrylonitriles of formula (I)



(R is H, opt. branched 1-20 C alkyl, opt. branched
-(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-OR'' or -(CH₂)_n-CH(OR'')₂ or is
-(CH₂)_{n+1}-cyc; R'' is 1-12 C alkyl;
n = 0-5;

cyc is an iso or heterocyclic, mono- or polycyclic, aromatic or cycloaliphatic ring system opt. with ring substituents;

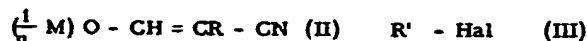
R' is opt. branched 1-12 C alkyl or alkenyl, an opt. subst. iso- or heterocyclic, mono- or polynuclear aromatic or cycloaliphatic ring system, or is -(CH₂)_p-cyc, -(CH₂)_p-OR''' or -(CH₂-CH₂-O)-R''';

R''' is opt. branched 1-12 C alkyl;
p = 1-5;

B(6-H, 7-H, 10-A15) E(6-H, 7-H, 10-A15). 3

24

q = 1-4)
comprises reacting an alkali or alkaline earth metal salt (II) of a β-hydroxyacrylonitrile deriv., with a halo cpd. of formula (III) at elevated temps.



(a = 1 when M is an alkali metal and a = 2 when M is an alkaline earth metal; Hal is Cl, Br or I).

Reaction is in the presence of a basic cpd. of the alkali (ne earth) metal as a stabiliser.

USES

(I) are used in the prep. of heterocyclic cpds., such as cytosine, 3-amino-4-alkylpyrazoles, 2,4-diamino-5-alkyl pyrimidines and 2,5-dialkyl-4-amino-pyrimidines, which are of use in the pharmaceutical and dyestuffs industries.

ADVANTAGES

(I) are obtd. in high yield by a simple and economic process.

DETAILS

DT912345



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 241/52
A 23 K 1/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

619 460

21 Gesuchsnummer: 394/76

22 Anmeldungsdatum: 14.01.1976

24 Patent erteilt: 30.09.1980

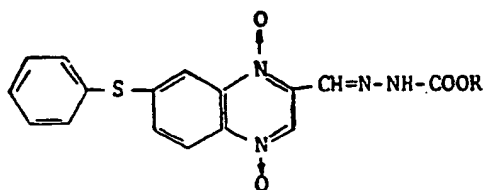
45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1980

73 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

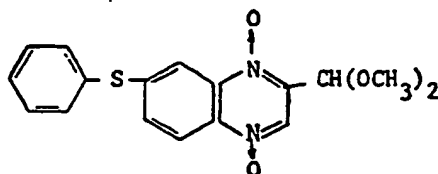
72 Erfinder:
Wolfgang Schmid, Therwil
Dr. Urs Burckhardt, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxid-Derivaten.

57 Es werden neue Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate der Formel



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, hergestellt durch Umsetzung von Chinoxalin-di-N-oxiden der Formel



mit Hydrazinoameisensäureestern der Formel

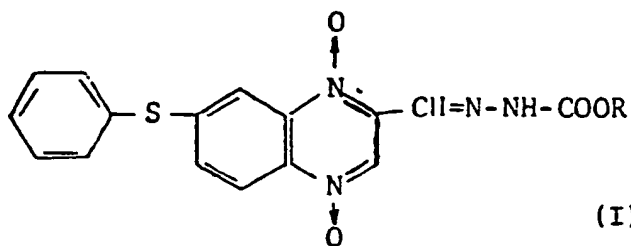


in welcher R die oben angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C.

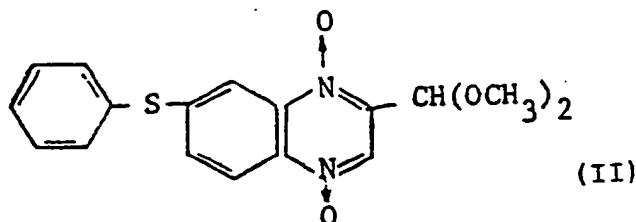
Die Verbindungen besitzen wertvolle Eigenschaften zur Förderung des Wachstums von Haus- und Nutztieren. Für ihre Verwendung in der Praxis können sie zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen in anwendungskonforme Kompositionen von flüssiger oder fester Form überführt werden. So sind sie beispielsweise für die Herstellung von konzentrierten Premix-Zubereitungen zur Vermischung mit Standardfutter oder von fertigen Endfuttermischungen geeignet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Chinoxalin-di-N-oxiden der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chinoxalin-1,4-di-N-oxid der Formel II



mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III

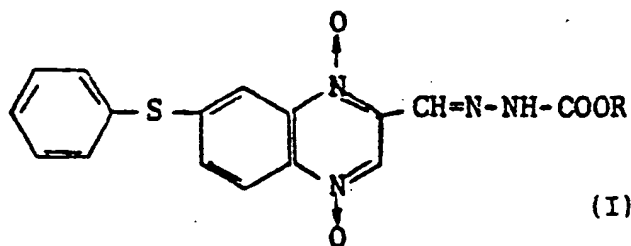


in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Temperaturen von 30 bis 65°C umgesetzt.

2. Beifuttermittel, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 zusammen mit inerten Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate mit wachstumsfördernder Wirkung bei Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie vorzugsweise bei Geflügel und Beifuttermittel diese Verbindungen als Wirkstoffe enthaltend.

Die neuen Chinoxalin-di-N-oxide entsprechen der allgemeinen Formel I



in welcher R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.

Die Wirkstoffe können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulvern, Pellets, Bolussen und Kapseln peroral, abomasal oder via Injektion den Tieren direkt und zwar als Einzeldosis wie auch wiederholt verabreicht werden. Die Wirkstoffe bzw. sie enthaltende Gemische können auch dem Futter oder den Tränken zugesetzt werden oder in sogenannten Futtermischungen enthalten sein.

Die Chinoxalin-di-N-oxid-derivate der allgemeinen Formel I lassen sich entweder in Form einer konzentrierten Premix zur Vermischung mit einem Standardfutter oder als fertige Futtermischung, welche direkt an die Tiere verfüttert wird, anwenden.

Eine geeignete Premix ist z. B. eine Mischung eines Chinoxalin-di-N-oxid-derivates der allgemeinen Formel I mit Kaolin, Kalk, Aluminiumoxid, gemahlene Muschelschalen, Bolus Alba, Aerosil, Stärke oder Lactose.

Zur Herstellung einer Futtermischung, welche die aktive Komponente in einer Konzentration zwischen 1 und 500 ppm enthält, werden die nötigen Mengen der Premix mit der entsprechenden Menge eines handelsüblichen Standardfutters für Geflügel, für Schweine oder Wiederkäuer gründlich vermischt.

Der Futtermischung können noch weitere Stoffe, die das Tiergewicht und Tierwachstum günstig beeinflussen, beige-mischt werden.

1) Antibiotika z. B.

Penicillin (und deren Derivate)
Cephalosporin (und deren Derivate)
Chloroamphenicol

Tetracycline

Rifamizin

Oxytetracyclin

Nigericin

Parvulin

Spiramycin

Flavomycin

Neomycin

Thiopeptin

Tylosin

Lincomycin

Bacitracin (und deren Salze)

Pyrolnitrin

Myxim

Streptomycin

2) Sulfonamide z. B.

Sulfisoxazol = N-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)-sulfanilamid

Sulfapyrazin = N-2-Pyrazinylsulfanilamid

Sulfadimethoxidiazin = 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin

Sulfamerazin = N-(4-Methyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamid

3) Nitrofurane z. B.

Furoxan = 3-(5-Nitrofurfurylidenamino)-2-oxazolidinon

Carofur = 3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]pyridazin

Altafur = 5-Morpholinomethyl-3-(5-nitrofurfurylidenamino)-2-oxazolidinon

Payzon

Nitrofurantoin

Furaclantin

Furazolidon

4) Diaminopyrimidine z. B.

Trimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin

Dimethoprim = 2,4-Diamino-5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-pyrimidin

Pyrimethamin = 2,4-Diamino-5-(p-chlorphenyl)-6-äthylpyrimidin

5) Hydroxychinoline z. B.

Sterosan = 5,7-Dichloro-2-methyl-8-quinolinol

Vioform = 5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol

Hydroxychinolincarbonsäure

Hydroxinaphthyridincarbonsäure

Nalidixinsäure
Oxolinsäure

6) halogenierte Hydroxydiphenyläther z. B.
Irgasan DP 300 = 2-Hydroxi-4,2',4'-trichlor-diphenyläther
Nitrohydroxidiphenyläther
halogenierte Salicilsäureanilide

Triaryl-methylimidazole z. B.
Clotrimazol = diphenyl-o-dichlorphenyl-imidazolyl(1)-
methan Vitamine
3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron
2-Mercaptoimidazol
Äthoxylierte Alkohole
2-Brom-5-nitrothiazol
Guanidine
N-subst.-aminooxyessigsäuren
β-Nitropropionsäure
Phenylcyclopropylamin
Thiabendazol (2-[4-thiazolyl]-benzimidazol)
Piperazin und deren Salze
Benzodiazepinderivate
Dihydroxydiphenylsulfide
4,5-Dihydroxy-2,4,6-octatriendicarbonsäuren
2-Formyl-4-chlorphenoxyessigsäuren
geradekettige aliphatische Alkohole
Chlorpromazin (2-chlor-10-[3-dimethylaminopropyl]-
phenothiazin
Aspirin (2-Acetylsalicylsäure)

Auxine z. B.

Auxin a = (3,5-di-sec. butyl-α, β-d-trihydroxy-1-cyclo-
pentenyl-valeriansäure)

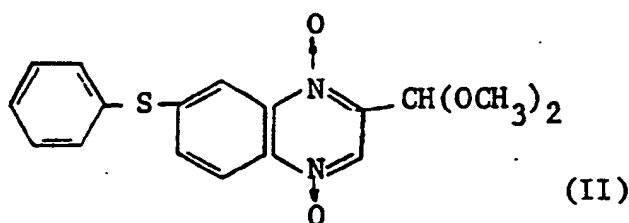
Auxin b = (3,5-di-sec.butyl-d-hydroxy-β-oxo-1-cyclo-
pentenyl-valeriansäure);

ebenfalls können Mineralsalze, Aminosäuren, wie auch
Anthelmintika oder Coccidiostatika beigemischt werden.

Die neuen Wirkstoffe der Formel I besitzen ausgezeichnete
wachstumsfördernde Eigenschaften für die Aufzucht und Mast
von Haus- und Nutztieren, besonders beim Schwein sowie
vorzugsweise bei Geflügel.

Ähnliche Chinoxalin-di-N-oxid-Derivate sind aus der Deut-
schen Offenlegungsschrift Nr. 2 344 314 und aus der USA-
Patentschrift Nr. 3 371 090 bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfin-
dungsgemäss hergestellt, indem man das Chinoxalin-1,4-di-N-
oxid der Formel II



mit dem Hydrazinoameisensäureester der Formel III

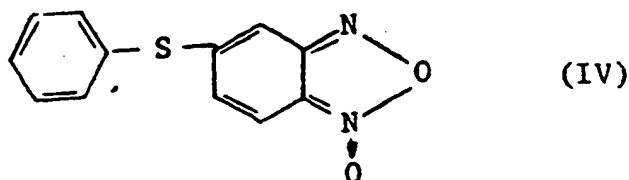


in welcher R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, in
Gegenwart von starker, wässriger Säure in Methanol bei Tem-
peraturen von 30 bis 65°C umsetzt.

Der Ausgangsstoff der Formel II kann erhalten werden,
indem man Benzofuroxan der Formel IV

3

619 460

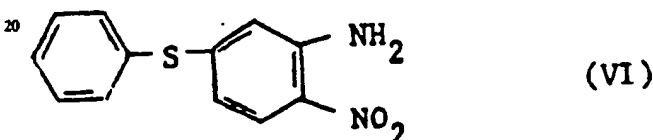


und Methylglyoxal-dimethylacetal der Formel V



in Gegenwart von Ammoniak in einem organischen Lösungs-
mittel bei Temperaturen von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 0 bis
5°C umsetzt. Vorteilhafterweise kann die Reaktion in Dime-
thylformamid durchgeführt werden.

Der Ausgangsstoff der Formel IV kann erhalten werden,
wenn man die Verbindung der Formel VI



in Gegenwart von Kaliumhydroxid mit Natriumhypochlorit bei
10 bis 40°C, vorzugsweise bei 20°C reagieren lässt.

Beispiel

Herstellung von Methyl-3-[6'-phenylthio-chinoxalin-
3'-yl-methyliden]-carbazat-N₁,N₄-dioxid

94 g 6-Phenylthio-3'-dimethoxy-methyl-chinoxalin-1,4-
di-N-oxid werden zusammen mit 27,1 g Hydrazinoameisensäure-
remethylester und 43,7 ml 25%ige, wässrige Salzsäure in
600 ml Methanol unter Rückfluss erhitzt. Man nutsch heiss ab
und erhält 87,8 g (= 86,5% der Theorie) Methyl-3-[6'-
phenylthio-chinoxalin-3'-ylmethyliden]-carbazat-N₁,N₄-dioxid,
das sich bei 235°C zersetzt.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

a) 6-Phenylthio-3-dimethoxymethyl-chinoxalin-1,4-di-
N-oxid

97,6 g 5-Phenylthio-benzofuroxan, 52 g Methylglyoxal-
dimethylacetal und 250 ml Dimethylformamid gibt man in
einen Sulfierkolben und kühlt auf 0°C bis 5°C ab. Dann leitet
man während 60 Minuten wasserfreies Ammoniak ein und
lässt das Gemisch mit KOH-Trockenrohr sechs Tage stehen,
nutsch ab, digeriert mit Äthanol und trocknet. Man erhält so
71,8 g (= 52,5% d. Theorie) 6-Phenylthio-3-dimethoxyme-
thyl-chinoxalin-1,4-di-N-oxid vom Schmelzpunkt 126–128°C.

b) 2-Nitro-5-phenylthio-anilin

86 g 2-Nitro-5-chloranilin löst man in 400 ml Äthanol und
erwärmt auf 70°C Innentemperatur. Dazu tropft man eine
Lösung von 30,5 g Kaliumhydroxid und 60,5 g Thiophenol in
300 ml Äthanol. Die Reaktion verläuft exotherm. Dann rührt
man bei gleicher Innentemperatur über Nacht nach. Die erkal-
tete Mischung rührt man in Eiswasser ein, nutsch den Nieder-
schlag ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um. Man erhält
98,1 g (= 80% der Theorie) 2-Nitro-5-phenylthioanilin vom
Schmelzpunkt 115–117°C.

c) 5-Phenylthio-benzofuroxan

Zu einer Lösung von 5,6 g Kaliumhydroxid in 200 ml Ätha-
nol und 12,3 g 2-Nitro-5-phenylthioanilin tropft man unter
ständigem Rühren bei ca. 20°C Innentemperatur 60 ml Natri-
umhypochloridlösung (13%ig) hinzu. Nach beendigter Zugabe

rührt man $\frac{1}{2}$ Stunde nach, nutsch das ausgefallene Produkt ab und wäscht es mit 200 ml Wasser. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 10 g (= 82 % der Theorie) 5-Phenylthio-benzofuroxan vom Schmelzpunkt 79–80°C.

Pastenförmige Wirkstoffkonzentrate

Solche halbfesten oder öligen Wirkstoffkonzentrate haben beispielsweise folgende Zusammensetzung:

a)	40	Teile	Wirkstoff
	10	Teile	Bolus alba
	2	Teile	Natrium-ligninsulfonat
	0,2	Teile	Natriumbenzoat
	1,0	Teile	Carboxymethylcellulose
	46,8	Teile	Wasser
b)	30	Teile	Wirkstoff
	70	Teile	Arachidöl (Erdnussöl)

Die Wirkstoffe werden mit den Trägerstoffen, Verteilungsmitteln und sonstigen Zusatzstoffen feinst (Teilchengröße z. B. 5–10 Mikron) vermahlen.

Die erhaltenen homogenen Konzentrate werden mittels einer Tränkpistole an Haus- und Nutztieren verabreicht.

Futterzusatzmittel

Zur Herstellung von je 6000 Teilen Endfutter mit a) 25 ppm, b) 50 ppm, c) 200 ppm, d) 400 ppm wurden folgende Futtermischungen hergestellt.

a)	0,15	Teile	Wirkstoff
	49,85	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
b)	0,30	Teile	Wirkstoff
	44,70	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
c)	1,2	Teile	Wirkstoff
	43,8	Teile	Bolus alba
	5,0	Teile	Kieselsäure
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer
d)	2,4	Teile	Wirkstoff
	47,6	Teile	Bolus alba
	150,0	Teile	Standardfutter für Geflügel, Schweine oder Wiederkäuer

Die angegebenen Wirkstoffe werden entweder direkt den Trägerstoffen zugemischt oder z. B. in Chloroform gelöst auf die Trägerstoffe aufgezogen. Anschliessend mahlt man zur gewünschten Teilchengröße von z. B. 5–10 Mikron. Diese Futtermischungen werden mit 5800 Teilen Standardfutter vermischt oder zu 6000 Teilen Fertigtränken verarbeitet. Ausserdem können diese Futtermischungen zu 6000 Teilen Standardfutter pelletiert werden (Futterpellets).

Obgenannte Futtermischungen zeigen bei Huhn, Schwein und Wiederkäuer eine deutliche wachstumssteigernde Wirkung im Vergleich zu den Kontrolltieren, die mit den entsprechend gleichen Futtermischungen und Formen ohne Wirksubstanz gefüttert werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.